

GENES Y NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO

Josep Tomàs Vilaltella, Anna Bielsa Carrafa

Qué relación existe entre los genes y los humanos?

Los seres humanos son organismos vivos complejos que se pueden caracterizar por su apariencia y comportamiento en cada punto de su ciclo de vida.

Los avances científicos indican que los factores hereditarios se transmiten de generación en generación y cuentan mucho en las variaciones observadas entre las especies.

Es obvio que los factores genéticos proporcionan las bases biológicas para muchas de nuestras potencialidades o vulnerabilidades como seres humanos.

Nuestra dotación genética, como especie, es una colección única de unidades de herencia discretas (genes) que para la mayor parte se hallan linealmente ordenados en 46 cromosomas (22 pares de cromosomas homólogos y dos cromosomas sexuales). Esta colección de genes nos hace a la vez parecidos y distintos de otros organismos.

Los factores genéticos también contribuyen a las variaciones dentro de las especies. Gran número de rasgos físicos y psicológicos (género, altura, inteligencia) están, al menos parcialmente, bajo control genético.

Algunas diferencias intraespecie, como el género, se deben a variaciones en el número y tipo de genes presentes en el individuo. Otras (grupo sanguíneo, peso, color de los ojos) deben a la presencia de formas múltiples (alelos polimórficos) de genes específicos que se hallan distribuidos entre la población. En otros casos los cambios en los genes son más sutiles y hacen al individuo más susceptible a factores adicionales, genéticos o ambientales, que llevan a una expresión fenotípica con significación clínica.

Algunas variaciones alélicas son tan significativas que se les conoce como mutaciones, que conducen a enfermedades como el Síndrome de Rett, la enfermedad de Huntington o el síndrome de Marfan.

Algunas diferencias intraespecie pueden depender del sexo del progenitor que pasa una porción determinada de material genético a través del proceso genético "imprinting".

No siempre todos los genes se hallan activos al mismo tiempo, por lo que las diferencias en la maduración entre individuos de una misma especie pueden deberse a factores genéticos.

Qué son los genes?

Los genes se hallan ordenados linealmente en cromosomas que se hallan en el núcleo de las células.

Están compuestos de ácido desoxirribonucléico (ADN), que consiste en una cadena de nucleótidos que están conectados cabo con cabo. Cada cadena tiene una dirección determinada por la orientación del espinazo de azúcar fosfato. Los dos extremos se designan 5' y 3' para indicar esta orientación.

En el ADN se hallan cuatro nucleótidos distintos: adenina y guanina (contienen bases purínicas) y timina y citosina (que contienen bases pirimidínicas).

La mayoría de las moléculas de ADN existen en una estructura de doble hélice compuesta de dos cadenas de polinucleótidos unidas por una serie de puentes de hidrógeno entre pares de bases complementarias. Esta estructura confiere estabilidad a la molécula y proporciona las bases para la replicación.

Para qué sirven los genes?

La secuencia de nucleótidos en una molécula de ADN determina el orden de 20 aminoácidos distintos en las proteínas. Como consecuencia, la información contenida en el ADN proporciona las instrucciones que dirigen las células para crecer y dividirse, pone en movimiento secuencias de desarrollo que conducen a una diferenciación ordenada de los tipos celulares y proporciona para una población diversificada de células necesarias para un funcionamiento exitoso de los organismos complejos.

El ADN debe transcribirse en ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que cuando es maduro es rápidamente transportado fuera del núcleo al citoplasma donde sirve de base para la síntesis de proteínas.

La traducción de parte del código genético en una secuencia específica de aminoácidos tiene lugar en los ribosomas localizados tanto en el citoplasma como unidos al retículo endoplasmático. El código genético está determinado por la secuencia de bases, con grupos de tres bases que constituyen una unidad codificadora o codón. En el ribosoma, los codones de una molécula de RNAm se unen a los anticodones complementarios de el RNA de transferencia (RNAt), el cual después transfiere aminoácidos específicos a una cadena proteica creciente.

Cómo afectan los cambios en el ADN?

Los genes normalmente son extremadamente estables y son copiados con mucha precisión durante las duplicaciones cromosómicas que preceden la división celular (mitosis).

Hay proteínas que se encargan de reconocer y reparar cualquier error en la secuencia de ADN.

Muy raramente los errores no son corregidos y resultan en una mutación. La mayoría de estos cambios no tienen efecto ya que se hallan en zonas de ADN que no codifican para proteínas, pero en caso contrario pueden tener diversos efectos. Pueden no tener efecto o provocar variación alélica, pueden ser deletéreos para la función de la proteína.

Esta capacidad de cambio puede, en raros casos, conducir a consecuencias positivas.

Cómo se regula la función de los genes?

Los genes pueden estar regulados en cualquiera de los muchos pasos que se requieren para la expresión génica.

Algunos genes se hallan constitutivamente expresados, mientras que otros tienen una respuesta altamente dependiente de los cambios ambientales.

Cómo funciona la transcripción?

La transcripción depende de una serie de eventos complejos que conducen a la formación de RNAm.

La RNA polimerasa II en combinación con otros factores de transcripción se une a regiones específicas del ADN denominadas lugares promotores "core". Que se hallan

precediendo el sitio de inicio de la transcripción, siendo el más frecuente el “TATA” box (sirve de señal para que la RNA polimerasa II se una fuertemente a la doble cadena de ADN).

Se inician una serie de pasos que desenmarañan la cadena y la hacen más accesible a la ADN polimerasa II.

Otras secuencias de ADN altamente conservadas, que usualmente se hallan en la región promotora, aumentan o reprimen la transcripción de determinados genes.

Los amplificadores funcionan interactuando con factores de transcripción para formar complejos de proteínas que permiten a la maquinaria de la transcripción unirse más eficientemente al gen.

Los factores de represión, dificultan el acceso de la ADN polimerasa II al gen en cuestión.

Los genes se expresan o se reprimen dependiendo de la mezcla precisa de facilitadores, represores y factores de transcripción presentes en la célula. Por lo que la configuración de los elementos transcripcionales y su interrelación confieren a cada gen un programa de transcripción espacial y temporal único.

Qué sucede después de la transcripción?

Normalmente el RNAm sufre una serie de modificaciones en el núcleo antes de estar listo para ser exportado.

Estas modificaciones incluyen la escisión de regiones que intervienen en el mensaje, pero que no codifican para la proteína (intrones). Este proceso se llama “splicing”.

El resultado final es un RNAm que contiene una secuencia ininterrumpida de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la proteína.

También se añaden largas cadenas de nucleótidos de adenina, cola poli(A), antes de que el RNAm sea transportado fuera del núcleo al citoplasma.

En un gen pueden existir distintos lugares de splicing. Un gen, puede por ello producir diversas proteínas casi idénticas que difieren en ciertas secuencias críticas de aminoácidos. Por lo que tendrán funciones enzimáticas distintas o afinidades de unión únicas para proteínas nuevas.

Estos mensajes con splicing alternativo son muy ricos en el SNC, donde frecuentemente son expresados en periodos del desarrollo distintos.

Cómo funciona la traducción?

La traducción tiene lugar en el citoplasma.

Los ribosomas se unen al RNAm e inician una serie de eventos complejos muchos de los cuales se hallan bajo control.

La estabilidad del RNAm maduro que ha entrado en el citosol es un determinante crítico del número de copias de la proteína que se sintetizarán.

Qué es el procesamiento post-traducción?

Se trata de modificaciones que ocurren a las proteínas una vez se han formado, proporcionándoles estabilidad, y ayudando a que se configuren en su estructura terciaria final.

Incluyen: fosforilación de serina, de tirosina, y de los residuos de treonina. Glicosilación del aminoácido asparagina. Acetilación del extremo amino terminal o Hidroxilación de los residuos de prolina y lisina, glucosilaciones...

También ocurre la eliminación de ciertas cadenas de aminoácidos.

Cómo influyen los efectos ambientales en la transcripción génica?

Factores de crecimiento:

Los factores de crecimiento se hallan implicados en un amplio rango de procesos del desarrollo en los que la especificación celular, el crecimiento y la supervivencia tienen que estar coordinadas a través de los tejidos o las líneas germinales. Por ello se requieren en múltiples pasos del desarrollo.

A pesar que en el SNC se producen muchos factores de crecimiento distintos, sólo mínimas cantidades de estas moléculas son secretadas, por lo que las neuronas compiten por ellos.

Los receptores de los factores de crecimiento se hallan en la membrana externa y fijan a su factor de crecimiento específico.

La unión de un factor de crecimiento con su receptor inicia una rápida cascada intracelular de señales que promueve el crecimiento y diferenciación celular, así como el desarrollo de conexiones sinápticas y su supervivencia a largo plazo.

Hormonas:

Las hormonas son capaces de pasar directamente a través de la membrana porque son moléculas hidrosolubles.

Los receptores se hallan a nivel intracelular, en el citosol o en el núcleo, y la unión receptor-ligando inicia una cascada de señales específica.

Los receptores hormonales pueden actuar ellos mismos como factores de transcripción, previa unión a su hormona respectiva. Se hallan en estado inactivo porque están íntimamente unidos a una proteína inhibitoria. La unión de la proteína al receptor libera la proteína inhibitoria y se desenmascara un dominio de unión del ADN. El complejo puede ya interactuar con secuencias específicas de ADN a través de la región promotora de los genes.

Las hormonas pueden iniciar patrones complejos de expresión génica, ya que la mayoría de hormonas provocan sus efectos en dos fases. La primera tiene lugar inicialmente cuando el receptor hormonal induce la transcripción de un pequeño número de genes. Y la segunda se debe a que las hormonas pueden estar presentes en sangre por horas o días, de modo que factores de transcripción sintetizados de novo activan genes adicionales en una respuesta hormonal retardada o secundaria.

Como influyen los genes en la creación y el mantenimiento del Sistema Nervioso?

La morfogénesis del sistema nervioso involucra al menos cinco procesos mayores que se hallan en parte regulados por factores genéticos: El nacimiento de tipos celulares específicos, su migración hacia el destino final, su crecimiento, el desarrollo de conexiones neurales, y la muerte celular.

El RNA sintetizado por la madre durante la oogenesis proporciona la base para la mayor parte de la capacidad biosintética del embrión en la fase inicial. En el momento de la fertilización, el huevo se halla programado para asegurar el desarrollo espacialmente diferenciado de los distintos linajes celulares. Uno de los motivos por lo que esto ocurre es porque mucha de la maquinaria que se requiere para una apropiada transcripción, traducción y procesamiento de las proteínas maduras no se

halla disponible en el embrión muy temprano. El RNAm materno persiste hasta la fase de blástula, momento en el que es reemplazado por las transcripciones del nuevo organismo.

Los genes de segmentación y los genes homeóticos, activos en este punto, son muy importantes, a pesar que sus funciones en los mamíferos no han sido totalmente establecidas.

Se han identificado docenas de genes reguladores que juegan un papel crucial en el desarrollo del SNC de los vertebrados.

Defectos en los genes que controlan la proliferación neuronal pueden causar malformaciones corticales. Pej: esclerosis tuberosa y squisencefalia.

La neurogénesis ocurre en adultos así como en el período prenatal. Se han identificado neuronas que se originan en la zona subventricular y luego migran a través de la sustancia blanca hacia el neocórtex, donde extienden axones, y se convierten en funcionalmente activas.

Como influyen los genes en la migración neuronal?

El desarrollo embrionario temprano del sistema nervioso se caracteriza en parte por la migración de poblaciones de neuronas.

Un rango de factores median estos eventos como las proteínas que contribuyen a las preferencias direccionales inherentes, la quimiotaxis y la adhesión diferencial de células cuando migran.

Es probable que ciertas moléculas de reconocimiento y adhesión son necesarias para que este proceso migratorio ocurra. Algunos defectos genéticamente mediados en su estructura y función resultan en patrones de migración aberrantes.

Las anomalías con base genética en los genes que gobiernan la migración neuronal engloban: lisencefalia ligada al X, pachypolymicroglia focal, y el síndrome del "doble córtex".

Como influye la conectividad neuronal?

Las células nerviosas en desarrollo poseen a característica de ser capaces de mantener el contacto con millares de otras de células nerviosas a través de la extensión de procesos celulares a través de distancias sustanciales. Estos contactos tienen una importancia crucial en establecer y mantener la integridad funcional del sistema nervioso. Estos procesos inicialmente se desarrollan por la vía de extensión y retracción local de áreas especializadas en la superficie de las neuronas llamadas conos de crecimiento. Diversos señales externos regulan la formación, mantenimiento, y/o degradación de estas conexiones neurales.

Cuando un proceso neuronal alcanza su campo diana, las neuronas adquieren dependencias tróficas obligatorias.

Los campos diana contienen factores de crecimiento, pero un campo diana dado, sólo es capaz de soportar un número limitado de neuronas, y las neuronas "extra" se pierden.

Es probable que los factores genéticos jueguen un papel facilitador importante en el crecimiento de las neuritas y la sinaptogénesis a lo largo de la vida. El equilibrio dinámico entre el crecimiento de las neuritas y la sinaptogénesis versus la poda de neuritas y la retirada de sinapsis puede ser un mecanismo crucial que permite a los organismos modificar su comportamiento o "aprender" como resultado de la experiencia.

Qué papel juega la experiencia de vida temprana?

El desarrollo del SN depende de factores epigenéticos y ambientales, así como de influencias genéticas. En cada nivel y fase del desarrollo, los micro y macro ambientes juegan un papel crucial.

El desplegamiento del programa genético depende en gran medida de la presencia de factores de transcripción en el microambiente del núcleo.

Existe una relación recíproca entre los genes y el ambiente.

Además de los factores de transcripción, una larga lista de factores de crecimiento y moléculas de la superficie celular juegan un papel crítico en el crecimiento temprano y la diferenciación de las neuronas, migración y supervivencia de las neuronas activando vías de señales. Podríamos decir que el cerebro de un feto sano en un ambiente "normal" se desarrollará a causa de las directrices contenidas en su código genético.

En la última parte de la gestación, el SNC se hace funcionalmente activo, apareciendo un tremendo crecimiento en el número de conexiones sinápticas. Así como las conexiones neurales se forman, las apropiadas se refuerzan a través de la primera infancia por la expansión de contactos sinápticos funcionantes.

La actividad neuronal es necesaria para la proliferación de estas conexiones, así como su posterior refinamiento y es desencadenada por interacciones del organismo en desarrollo con su ambiente intrauterino y postnatal.

Es probable que los eventos familiares tempranos, las interacciones con los compañeros y las oportunidades educacionales dan forma al curso del desarrollo, de forma tan segura como que el individuo en desarrollo influencia profundamente su entorno.